

**pO₂-Messungen in der reaktiven Hyperämiezone
verbrühter Rattenhaut.
Anwendungsbeispiele einer neuen Methode.**

Hannes Hübsch



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554614_0021

Aus der Chirurgischen Klinik Innenstadt und
Chirurgischen Poliklinik der Universität München

pO₂-Messungen in der reaktiven Hyperämiezone verbrühter
Rattenhaut. Anwendungsbeispiele einer neuen Methode.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hannes Hübsch

aus

München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. F. Eitel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. L. Schweiberer
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Mai 1986

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	1 - 10
II.	Problemstellung	11 - 12
III.	Material und Methode	13 - 23
IV.	Ergebnisse	24 - 47
V.	Diskussion	48 - 51
VI.	Zusammenfassung	52 - 53
VII.	Literaturverzeichnis	54 - 60

I. EINLEITUNG

1. Entwicklungsgeschichte der pO_2 -Messung

Die Tatsache, daß Sauerstoffmoleküle durch die Haut diffundieren können, ist seit über hundert Jahren bekannt (28). 1951 zogen Baumberger und Goodfriend (15) diese Erkenntnis erstmals zur Messung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes ($p_a O_2$) heran. Mit Hilfe einer Quecksilber-Tropfelektrode zeigten sie, daß sich nach Eintauchen eines Fingers in eine auf $45^\circ C$ erwärmte Phosphat-Pufferlösung innerhalb von 15 bis 60 Minuten der pO_2 des arteriellen Blutes in dieser Elektrolytlösung einstellt.

Die Ergebnisse von Baumberger und Goodfriend wurden 1957 von Rooth et al. (65) bestätigt, konnten aber wegen technischer Schwierigkeiten klinisch noch nicht genutzt werden.

Die erste Sauerstoffelektrode, die sich unmittelbar in Kontakt mit der Haut- bzw. Geweboberfläche befand, wurde zehn Jahre später von Evans und Naylor (24) eingesetzt.

Ende der sechziger Jahre führten Huch und Lübbers (37) die Methode der transkutanen pO_2 -Messung ($tc pO_2$) in die Klinik ein. Es gelang ihnen, mit einer membranbedeckten und stabilisierten Elektrode nach Clark (17) und Gleichmann u. Lübbers (29) den pO_2 auf der Kopfhaut von Neugeborenen zu messen und damit einen wichtigen Beitrag zur Zustandsdiagnostik des Kindes unter der Geburt zu leisten.

Die Autoren wiesen darauf hin, daß eine "Arterialisierung" des in Kontakt mit der Elektrode befindlichen Gewebes erfolgen müsse, um die auf der Haut gemessenen Partialdrucke den arteriellen Werten nähern zu können. Ursache dieser Notwendigkeit ist die Hautversorgung, die so geregelt ist, daß unter Normalbedingungen der Sauerstoffgradient von den Hautkapillaren bis zur obersten Hautschicht auf Null bzw. wenige mm Hg abfällt (24,25). Daher behandelten Huch und Lübbers (37) die Kopfhaut der Neugeborenen mit einem vasodilatierenden Nikotinsäurederivat (Finalgon^R) und erreichten in diesem hyperämisierten Hautareal die geforderte Arterialisierung des Gewebes mit einem Anstieg des $tc\ pO_2$.

Da unter dieser Meßwertanordnung lokale Perfusionsänderungen den transkutanen pO_2 noch beeinflussen und der Sauerstoffverbrauch des Gewebes den Meßwertfehler zu groß werden ließ, mußte nach einer anderen Lösung gesucht werden.

Eberhard et al. (22) und Huch et al. (36,40) kamen Anfang der siebziger Jahre einen großen Schritt weiter. Durch Aufheizen der Bezugselektrode des Meßwertaufnehmers konnten sie die örtliche Perfusion so weit verbessern, daß der O_2 -Verbrauch des Gewebes ohne Einfluß auf den Meßwert war und Durchblutungsstörungen durch Druck von außen oder variabler Blutdruck den $tc\ pO_2$ nicht mehr veränderten. Die Autoren fanden heraus, daß eine lokale Hauttemperatur zwischen 42 und 44°C diesen Forderungen entsprach und von der Haut über Stunden gut toleriert wurde. Der $tc\ pO_2$ ihrer Versuche wies Werte auf, die in hohem Maße mit den gleichzeitig gemessenen arteriellen Partialdrucken übereinstimmen.

Damit stand das Konzept der nichtinvasiven, unblutigen und kontinuierlichen Messung des Sauerstoffpartialdruckes, eine brauchbare Alternative zur blutigen Einzelbestimmung war gefunden.

Zahlreiche Untersucher haben in den folgenden Jahren die Anwendungsmöglichkeiten dieser neuen Technik beschrieben. Ständig bestrebt, die Aussagekraft der arteriell-transkutanen Korrelation weiter zu verbessern, trugen sie Faktoren zusammen, die bei Messungen dieser Art berücksichtigt werden müssen. In einer Arbeit von Eberhard und Mindt (23) sind diese Faktoren nach verschiedenen Gesichtspunkten zusammengestellt. Neben technischen und methodischen Einflußgrößen wird hier v.a. die generelle Kreislaufsituation des Probanden, seine Hautbeschaffenheit und die Gefäßstruktur im Meßgebiet genannt, die zu Meßabweichungen führen können und daher berücksichtigt werden müssen.

Anwendungsbeispiele transkutaner pO_2 -Messung

Am weitesten verbreitet ist die Methode nach wie vor in der Perinatalmedizin. Hier zeigt sich auch, daß arteriell-transkutane Übereinstimmungen nicht immer gegeben sind (38):

Während bei gesunden Neugeborenen keine Situation gefunden wurde, die die Korrelation der beiden Größen beeinflusst, führten bei kranken Kindern schwere Hypotonie, deutliche Störungen der peripheren Durchblutung (hohe Dosen des α -Blockers Tolazolin), schwere Azidose oder finale Zustände zu erkennbaren Meßabweichungen. Bei Erwachsenen lagen die arteriellen Werte in der Regel 10 bis 15% über den transkutan gemessenen, wogegen bei mütterlichen Registrierungen sehr oft identische $p_a O_2$ /tc pO_2 -Werte ermittelt wurden. Nach Auffassung von Huch et al. (38) liegt der Grund hierfür in dem relativ gesunden Status der Mutter im Kreißsaal und in der Tatsache, daß Frauen eine relativ dünne Haut haben.

In jedem Fall erlaubt die transkutane Meßtechnik Einblicke in die Sauerstoffversorgung von Mutter und Kind und läßt

erkennen, welchen Einfluss mütterliche Atrunungsunregelmäßigkeiten, Hypoxie, Medikamente, Analgesie und Hypotension auf die fetale O_2 -Versorgung haben. Die $tc\ pO_2$ -Elektrode wird heute in einigen pädiatrischen Zentren erfolgreich eingesetzt.

Auch bei der intraoperativen Patientenüberwachung hat die Methode ihre Vorzüge demonstriert. Für den Anästhesisten ist eine kontinuierliche Überwachung des $ptiO_2$ -Verlaufes von Bedeutung, da besonders während der Narkoseeinleitung der arterielle pO_2 erheblich absinken kann. Mittels transkutaner Meßtechnik ist es möglich, diese Gefahr schnell zu erkennen und eventuell notwendige Gegenmaßnahmen einzuleiten. Leider gestatten methodische Schwierigkeiten noch keinen routinemäßigen Einsatz in der Klinik (33,39).

In der plastischen Chirurgie hat man die neue Elektrode ebenfalls mit Erfolg getestet. Ausgehend von der These, daß die Sauerstoffversorgung bei der Wundheilung als limitierender Faktor angesehen werden muß, wurde mit der pO_2 -Methode der Einheilungs- bzw. Abstoßungsvorgang von Hauttransplantaten untersucht. Den Ergebnissen zufolge ist dies zumindest qualitativ möglich. So läßt sich z.B. eine den Hautlappen gefährdende Mikrothrombose und die damit verbundene Gewebshypoxie frühzeitig erkennen und der Grad der Vaskularisierung anhand der pO_2 -Werte verfolgen (46,47,51).

1983 haben Katsamouris et al. (45) die nun schon bewährte Methode in ein neues Gebiet geführt. Bei 37 Patienten, die wegen fortgeschrittener Arteriosklerose zur Beinamputation anstanden, überprüften sie transkutan die Sauerstoffversorgung der betroffenen Extremität. Ihre Ergebnisse wurden bei der Festlegung der Amputationsgrenzen mitberücksichtigt.

Das letzte Beispiel zeigt, daß die transkutane Meßtechnik, die ursprünglich für die Perinatalmedizin entwickelt wurde, laufend neue Anwendungsbereiche findet und die Grenzen der Methode noch lange nicht erreicht sind.

2. Die Verbrennung

Definition und Einführung

Örtliche Einwirkung von Hitze auf die Haut führt zu einer Gewebeschädigung, die man Verbrennung (Combustio) nennt, während Flüssigkeiten und Dämpfe Verbrühungen (Ambustiones) verursachen. Der Schweregrad einer thermischen Läsion hängt von der Intensität der Wärme und ihrer Einwirkungsdauer ab, die Art der Wärmequelle (strahlende Hitze, Flammenwirkung, siedende Flüssigkeiten, heiße Dämpfe, elektrischer Strom usw.) ist nur von sekundärer Bedeutung (1,5,6). Hat der lokale Hautschaden Folgen für den Gesamtorganismus - in erster Linie durch Elektrolytstörungen, Stoffwechselentgleisungen, septische Infektion und Schock - , so spricht man von einer Verbrennungskrankheit (57).

Häufigste Ursache von Verbrennungen ist offenes Feuer, bei Verbrühungen dominiert v.a. im Kindesalter das Herabreißen von Gefäßen mit heißem Inhalt und das Stürzen in Behälter mit siedender Flüssigkeit.

Pathophysiologie und Histologie des Verbrennungsvorganges

Werden im Gewebe Temperaturen von mehr als 50°C erreicht, so gestaltet sich der zeitliche Ablauf einer Hitzeläsion folgendermaßen (1,5,32,55,74):

Unmittelbar nach dem Trauma kommt es neben der Koagulationsnekrose der obersten Hautschichten durch Ausschüttung von Katecholaminen zu einer kurzzeitigen Vasokonstriktion der darunterliegenden Kapillaren, die sehr bald von einer Dilatation und Permeabilitätssteigerung der Gefäße abgelöst wird. Ursache ist der Zellschaden im verbrannten Areal, der u.a. die Mastzellen zur Bereitstellung von Histamin aktiviert und mit anderen permeabilitätssteigernden Proteinmetaboliten (Kinine) zur GefäÙweitstellung führt. Verschiedene noch nicht sicher definierte Mechanismen haben denselben Effekt. Dem resultierenden Flüssigkeitsverlust aus der GefäÙbahn folgt eine Hämokonzentration in den Kapillaren mit Stagnation des Blutflusses (Zone der Stase, Abb. 1).

Diese defekte Mikrozirkulation führt zu Perfusionsstörungen, die eine Azidose und hypoxische Gewebeschäden nach sich ziehen. Neueren Untersuchungen zufolge ist die Störung der Mikrozirkulation auf das Mediatorensystem der Metaboliten der Arachidonsäurekaskade zurückzuführen. So versuchten Del Beccaro et al. (20) durch Gabe von Cyclooxygenasehemmern die progressive Ischämie nach Hitzeläsion aufzuhalten und dadurch die Ausdehnung der Hautnekrosen auf die Koagulationszonen zu beschränken. Infolge Erhöhung der dermalen Perfusion wurde eine schnellere und bessere Wundheilung (gemessen anhand der Haarregeneration) erzielt.

Intrazellulärer Na^+ -Einstrom begünstigt die Ausbildung des Verbrennungsödems, das nicht allein auf die verletzte Region beschränkt bleibt, sondern auch unversehrte Gebiete und innere Organe erfaßt. Das Ödem, das Anlaß zur Blasenbildung ist, erreicht sein Maximum nach 24 Stunden.

Aus den genannten Veränderungen lassen sich drei Zonen abgrenzen, die in Abb. 1 wiedergegeben sind:

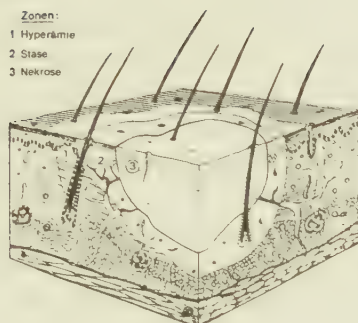


Abb. 1: Einteilung der Verbrennung in 3 Zonen
(nach Zellweger, 74)

Wie sich später zeigt, entspricht die Hyperämiezone dem Meßbezirk in unseren Versuchen.

Gegen Ende der ersten Woche sprossen Kapillaren aus der Umgebung in die Zone der Stase ein und führen Mitte der zweiten Woche zu einer teilweisen Revaskularisierung. Die Nekrose wird unter Bildung von Granulationsgewebe abgestoßen.

Der weitere Heilungsprozeß - Epithelisierung und Narbenbildung - hängt dann vom Ausmaß des Hitzeschadens ab.

Verbrennungsgrade und Ausdehnung

Jede Verbrennung wird nach ihrer Tiefe in Graden und nach ihrer Ausdehnung in Prozenten beurteilt (74). Zur schnellen Orientierung bestimmt man die Größe der verbrannten Fläche unter Berücksichtigung kindlicher Proportionen mit der Neunerregel nach Wallace (72). Die Faustregel, daß die Handfläche des Verunfallten etwa 1% des verbrannten Bezirkes ausmacht, ergänzt den Befund ausreichend (5).

Als Schema für die Tiefenausdehnung bewährt sich auch heute noch die klassische Einteilung in drei Schweregrade (1, 4):

Grad I (Combustio erythematosa) betrifft das Stratum Corneum der Epidermis und äußert sich klinisch in Rötung, Schmerz und Schwellung der Haut. Typisches Beispiel ist der Sonnenbrand.

Blasenbildung, meist zwischen Epidermis und Korium, deutet auf den II. gradigen Charakter (Combustio bullosa) der Läsion hin und reicht bis zu Stratum Germinativum. Hier unterscheidet man den oberflächlich dermalen Verbrennungsgrad IIa, der selten eine Narbe hinterläßt, vom tief dermalen Grad IIb, der bis ins Korium reicht und mit Schorf- und Narbenbildung einhergeht. Diesem Läsionstyp IIb, der immer noch von landkartenartig erhaltenen Anhanggebilden der Haut versorgt wird und meist zur Abheilung kommt, wurden unsere Versuchstiere ausgesetzt.

Von einer Verbrennung III. Grades (Combustio escharotica) spricht man erst, wenn die Hitze alle epitheliales Elemente im Korium bis zur Subkutis zerstört hat, so daß eine spontane Heilung des nekrotisch gewordenen Gewebes nicht mehr möglich ist.

Sofortmaßnahmen bei Verbrennungen: Beispiele bisheriger Anwendungsverfahren

Von einer optimalen Lokaltherapie nach Verbrennung muß man erwarten, daß der örtliche Hitzeschaden früh beherrscht und damit ein Übergang in die Verbrennungskrankheit vermieden wird. Selbstverständlich sind lebensrettende Allgemeinmaßnahmen wichtiger als die Primärversorgung der Hautwunde; es

darf aber nicht vergessen werden, daß die Allgemeinreaktionen des Patienten zu einem großen Teil auf die lokalen Veränderungen zurückzuführen sind (54).

Leider hat sich bis heute kein Therapiekonzept durchsetzen können, das alle gestellten Forderungen restlos erfüllt. Die endlose Zahl von Veröffentlichungen zeigt, daß eine Zusammenstellung bisher erprobter Verfahren nur dem groben Überblick dienen kann.

Salbenbehandlungen stellen wohl die älteste Methode dar, gelten aber seit langem als überholt. Während Bürkle de la Camp (16) Salben auf gereinigter Wunde noch tolerierte, wurde ihre Anwendung von Allgöwer und Siegrist (6) schon völlig abgelehnt, da sie zu Sekretstauung und Gewebsmazeration führt. Kuschinsky (58) wies zusätzlich auf die Vergiftungsgefahr bei Borsalbengebrauch hin.

Die von Koch (52) entwickelten Kompressionsverbände konnten das Problem auch nicht lösen. Zwar vermindern sie die gewebe-feindliche Exsudation und Ödembildung besser als manch andere Methode, ihr entscheidender Nachteil liegt aber darin, daß Sekundärinfektionen durch die Okklusion des Verbandes begünstigt werden und zusätzlich verabreichte Antibiotika bestenfalls einen Teilerfolg bringen (67).

Gipsverbände, die von Barns (11), Green (30) und anderen beschrieben wurden, sind schon wegen erschwerter Wundkontrolle wertlos für den klinischen Gebrauch.

So ist man sich heute zumindest darin einig, Brandwunden offen - nach der sog. Freiluftmethode - zu behandeln. Erstmals von Copeland (18), Griffith(31) und Sneve (69) beschrieben, wurde sie nach dem 2. Weltkrieg von Wallace (71) wiederentdeckt. Präparate aller Art, ob als Creme, Puder, Paste oder

Spray, werden seitdem zur verbandlosen Soforttherapie empfohlen, ohne daß eines der Mittel die Verbrennung sicher in den Griff bekommt.

Am häufigsten werden Brandwunden mit kaltem Wasser behandelt, eine Maßnahme, die Obergsson (63), Courtice (13) und andere schon vor Jahrzehnten propagierten. Wasser ist fast überall sofort verfügbar und problemlos in der Anwendung. Die Empfehlungen zahlreicher Autoren gehen dahin, normal temperiertes Leitungswasser zu verwenden und mit der Behandlung so früh wie möglich zu beginnen. Als Kriterium für die Dauer der Behandlung gilt der Schmerz, wobei man sich nach den Angaben des Patienten richtet. Hat man die Therapie unterbrochen und es treten erneut Schmerzen auf, so ist die Behandlung wieder aufzunehmen (3,53,74).

Bis heute ist die Anwendung von kaltem Wasser die einzige anerkannte Sofortmaßnahme nach thermischer Läsion.

II. PROBLEMSTELLUNG

Die genannten Veröffentlichungen waren die Basis unserer Untersuchungen. Im Rahmen einer Arbeitsgruppe, die sich mit Sofortmaßnahmen bei Verbrennungen und Verbrühungen beschäftigt, haben wir bei Tieren ohne Festhaut Sauerstoffpartialdruckmessungen nach thermischer Läsion durchgeführt.

Ausgehend von der Überlegung, daß die in einem verbrannten bzw. verbrühten Hautareal entstehende Perfusionsänderung zu meßbaren pO_2 -Schwankungen führen müßte, hofften wir, mit einer abgewandelten Form des transkutanen pO_2 -Meßverfahrens Aufschlüsse über die Durchblutungssituation in der verbrannten Haut zu bekommen.

Zudem ist die Kaltwassertherapie nicht unumstritten. Der Kühleffekt des Wassers verlangsamt zwar den Circulus vitiosus mit Enzymfreisetzung, Zellzerstörung, Ödembildung und Einschränkung der Blutversorgung (53). Dennoch kann das sog. "Nachbrennen" und die damit postulierte Umwandlung einer zweitgradigen in eine drittgradige Verbrennung nur gemildert, aber nicht völlig verhindert werden. Ein weiteres Problem stellt die Kontaminierungsgefahr mit Leitungswasser dar. Insbesondere bieten große Wundflächen ein ideales Nährmedium für Bakterien, die schwere lokale Infektionen auslösen können und sich nicht selten in foudroyant verlaufende septische Schübe fortsetzen. Nicht zuletzt besteht bei zu lang anhaltender Kaltwasserbehandlung bzw. bei Verwendung von zu kaltem Wasser die Gefahr, den Patienten zu unterkühlen, wobei Kinder als besonders gefährdet gelten (34,35,59).

Daher haben wir als Anwendungsbeispiele der neuen Methode neben Wasser von 20°C drei Substanzen in unsere Versuchsreihe aufgenommen, die in der so wichtigen Frühphase der Verbrennungsbehandlung z.T. noch wenig Berücksichtigung gefunden haben: DMSO (Dimethylsulfoxyd), Etofenamat und Ceriumnitrat. Anhand von pO_2 -Verläufen soll ihr Einfluß auf die Durchblutungssituation im verbrühten Areal untersucht und miteinander verglichen werden.

III. MATERIAL UND METHODE

Versuchstiere

Wir verwendeten weibliche Wistar-Albino-Ratten mit einem Gewicht von 250 bis 300 g ($\bar{x}$ = 271,2 g). Die Tiere wurden zu dritt in Makrolonkäfigen mit automatischer Trinkanlage gehalten. Sie erhielten pelletiertes Fertigfutter und Wasser ad libidum. Aus chronobiologischen Gründen fand die Versuchsdurchführung jeweils spätnachmittags und am frühen Abend statt.

Der Verbrühungsmodus

Zur Sicherung standardisierter Bedingungen wurde folgendes Verfahren nach Bauer (14) angewendet:

Nach Rasur der Rückenpartie ohne Zusatz von Enthaarungsmitteln wurde das narkotisierte Tier mit dem Rücken nach unten in ein vorgefertigtes Hohlgefäß gelegt, dessen Boden einen längsovalen Ausschnitt trug. Das Gefäß mit dem frei durchhängenden Tier wurde auf einen Dreifuß gesetzt und in ein Wasserbad gestellt, wobei der Flüssigkeitsspiegel im Wasserbad mit dem Bodenteil des Behälters eine Ebene bildete. Nach einer Eintauchzeit von 10 sec. in 75°C heißem Wasser entstand am Rattendorsum eine ovale Läsion, die gegen die Umgebung scharf abgegrenzt war. Unter Verwendung von Tieren mit nahezu gleichem Körpergewicht hatte die Brand-

wunde eine Ausdehnung, die 15% der gesamten Hautoberfläche einnahm und nach histologischen Untersuchungen von Wolf und Bauer (73) dem tief dermalen Verbrennungsgrad IIb entsprach.

Da die Lage der Versuchstiere im Hohlgefäß so gewählt war, daß der Bodenausschnitt nur das distale, vom Schwanzansatz ausgehende Rückenareal zur Verbrühung freigab - die proximale Hälfte des Rattendorsums also ausgespart blieb - konnte anschließend mit zwei getrennten Elektroden zur selben Zeit in einem verbrühten und in einem nicht verbrühten Teilgebiet gemessen werden.

Das Meßgerät

Das hier verwendete System zur pO_2 -Bestimmung wurde von der Fa. Radiometer Kopenhagen entwickelt. Hauptbestandteil ist zusammen mit dem TCM2 TC Sauerstoffmonitor eine Clark'sche pO_2 -Elektrode vom Typ E5 243. Dieser Messwertaufnehmer enthält bei einem Durchmesser von 15 mm ein Heizelement, einen Temperaturfühler und eine Elektrode, die sich aus einer Platinkathode und einer umgebenden Silberanode zusammensetzt und mit einer sauerstoffdurchlässigen Membran abgedeckt ist. Ein Tropfen Kontaktflüssigkeit verhindert mögliche Lufteinschlüsse zwischen Elektrode und Membran.

Das Prinzip der Messung besteht darin, daß nach einer Einlaufzeit von wenigen Minuten die Elektrodentemperatur - die wir bei $42^{\circ}C$ einstellten - vom Heizelement über die Silberanode auf die Haut übertragen wird. Dadurch erweitern sich die Kapillaren im Meßgebiet maximal bzw. wird eine vorbestehende Kapillarerweiterung aufrecht erhalten, was an der sinkenden Heizleistung zu erkennen ist. Das Gerät zeigt in der Anfangsphase des Verbrühungsmodells Werte um Null. Die

Messung erfolgt in der bereits diskutierten Zone der Hyperämie und der ansonsten durch den Sauerstoffeigenverbrauch des Gewebes entstehende Meßwertfehler (40) wird entscheidend reduziert.

Experimentelle Vorarbeiten

Für unser Vorhaben, pO_2 -Schwankungen in der reaktiven Hyperämiezone verbrühter Rattenhaut zu messen, mußte die pO_2 -Methode auf unsere Bedürfnisse umgestaltet werden. Da die verbrannte Rückenpartie der Tiere während der pO_2 -Wert-Registrierung mit verschiedenen Agentien behandelt werden sollte, war es nicht möglich, die Meßköpfe wie vorgesehen mit Selbstkleberingen auf der Haut o b e r fläche zu befestigen. Ungleichmäßiges Auftragen der Substanzen mit Verrutschen der Elektroden auf dem zwar haarlosen, aber feuchten und keineswegs fettfreien Untergrund hätte zu nicht reproduzierbaren Ergebnissen geführt.

Daher wurden die beiden Meßköpfe nach der neuen Methode von Bauer (13) in "reversed position" so unter die Haut gebracht, daß die Meßkopfmembran die abgehobene Rückenhaut von unten berührt:

Wir führten zunächst am Hals- und Schwanzansatz des Tieres je einen quer zur Wirbelsäule verlaufenden 2 cm langen Hautschnitt durch. Nach stumpfer Tunnelierung ließ sich die Haut vom übrigen Gewebe abheben und die Meßköpfe dazwischenschieben. Da die Haut in kurzer Zeit verklebt und damit die Elektroden luftdicht ummantelt, konnte möglicher Sauerstoffzutritt durch die artifiziell gesetzte Schnittwunde verhindert werden (Abb. 2 u. 3).

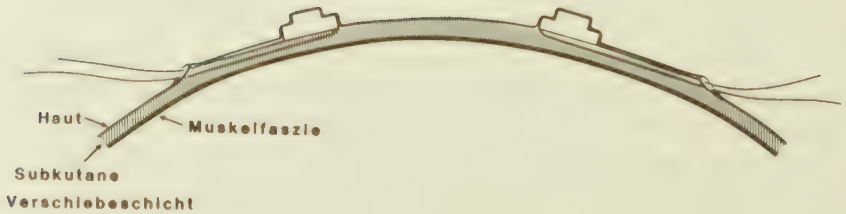
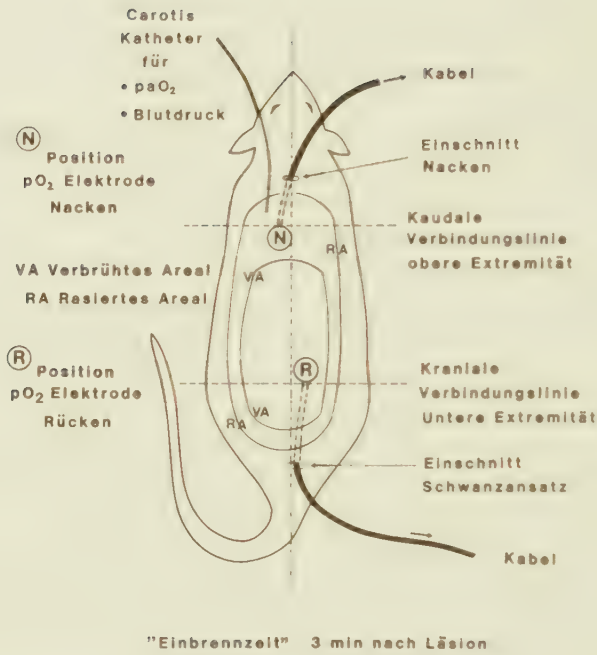


Abb. 2 u. 3: Luftdichter Abschluß der p_{O_2} -Elektroden in reversed position bei Lebewesen ohne Festhaut. (überlassen von J.A. Bauer, Chirurgische Poliklinik Innenstadt der Universität München)

In Abänderung des Huch-Lübbersschen-Verfahrens, das über die transkutane Elektrode arterielle pO_2 -Werte mißt, erfaßten wir nun mit der Reversed-position-Methode anhand von pO_2 -Verläufen Durchblutungsschwankungen im kutanen Arteriennetz verbrühter Rattenhaut. Diese These haben Durchblutungsmessungen, die mit Hilfe radioaktiv markierter Microsphenen am gleichen Tiermodell durchgeführt wurden, bestätigt (12).

Parallel zu unseren Versuchen wurde blutig über eine Carotiskanüle der systolische Blutdruck gemessen. Es ergaben sich Werte zwischen 90 und 100 mmHg. Auch Mehrkens (61) kam in seinem Verbrennungsschockmodell zu diesem Ergebnis, als er in der ersten posttraumatischen Stunde weitgehend unveränderte Blutdruckwerte feststellte. Der aus der Carotis bestimmte $pa O_2$ lag zu Beginn bei 100 mmHg und fiel während der Narkose auf 70 bis 80 mmHg ab.

Um der Gefahr zu entgehen, in der Nähe eigenversorgender Vasa nutricia zu messen, wurden Angiogramme der Rückenhaut angefertigt, die in Abb. 4 und 5 dargestellt sind. Sie zeigen die an den Ecken einsprießenden Gefäße:

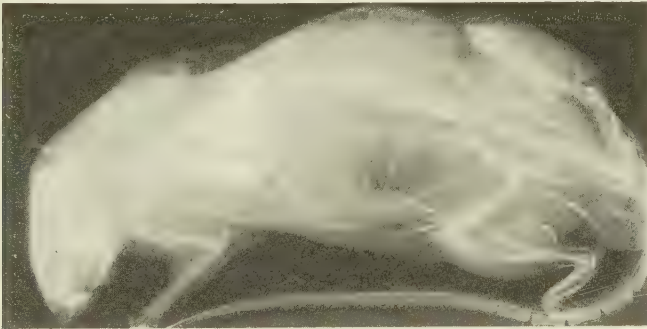


Abb. 4: Angiogramm der Rückenhaut von Ratten (überlassen von J.A. Bauer, Chirurgische Poliklinik Innenstadt der Universität München).

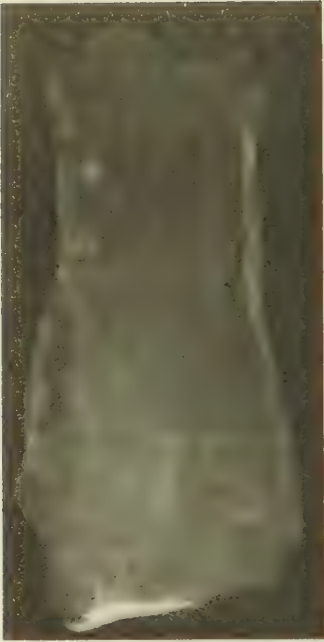


Abb. 5: Angiogramm der Rücken-
haut von Ratten (überlassen
von J.A. Bauer, Chirurgische
Poliklinik Innenstadt der Uni-
versität München).

Ein Plazieren der Elektroden direkt auf der Wirbelsäule mußte ebenfalls vermieden werden, da sie sonst verrutschen und zu Meßfehlern führten. Dennoch konnten schon frühere Studien von Arturson (7) und Bailey (10) den Nachweis erbringen, daß bei Ratten gerade die Rückenhaul besonders gut geeignet ist, experimentell gesetzte Verbrennungswunden zu beurteilen. Bei paravertebraler Elektrodenlage unter Berücksichtigung der Gefäßstruktur erzielten wir die besten Ergebnisse.

Einteilung der Versuchsgruppen

Die Reversed-position-Methode wurde an 36 Versuchstieren, 3 Tiere pro Untergruppe, erprobt. Es werden damit Anwendungsbeispiele des neuen Verfahrens gezeigt. Den nicht behandelten Kontrolltieren (Gruppe 1) sind unterschiedlich behandelte Tiere (Gruppe 2 - 6) gegenübergestellt. Es wurden 3 verschiedene Substanztypen verwendet: Wasser und Ceriumnitrat als wässrige Lösungen (Gruppe 2 - 4), Etofenamat als ölige Substanz (Gruppe 5) und DMSO als eigenständiges Therapeutikum (Gruppe 6). Im einzelnen:

Gruppe 1: Kontrolltiere: a: nv + nb
b: v + nb

Gruppe 2: H₂O, "Kurzzeitbehandlung" nach 5 Min.: a: nv + b
b: v + b
(3 ml = 30 Hübe aus einer Sprühflasche, einmalig aufgetragen, Leitungswasser von 20°C)

Gruppe 3: H₂O, "Langzeitbehandlung" nach 5 Min.: a: nv + b
b: v + b
(30 ml = 300 Hübe, über 10 Min. verteilt)

Gruppe 4: Ceriumnitrat nach 5 Min.: a: nv + b
b: v + b
(3 ml, einmalig aufgetragen)

Gruppe 5: Etofenamat nach 5 Min.: a: nv + b
b: v + b
(3 ml, einmalig aufgetragen)

Gruppe 6: DMSO nach 5 Min.: a: nv + b
b: v + b
(3 ml, einmalig aufgetragen)

Zeichenerklärung: nv = nicht verbrüht; nb = nicht behandelt;
v = verbrüht; b = behandelt;

Versuchsablauf

Für die pO_2 -Messung nach feuchter Hitzelasion, Verbrennungsgrad IIb, galt folgendes Versuchsschema:

- Eichung der pO_2 -Meßköpfe am Monitor auf 150 mmHg (mit Kontrolle des Ausgangswertes nach Versuchsende).
- Wiegen des Tieres und i.p. Narkose mit 1 ml Chloralhydrat pro 100 g Körpergewicht.
- Rasur der Rückenpartie.
- 10 sec. Verbrühung der Rückenhaut im Wasserbad bei $75^{\circ}C$. Eine Stoppuhr hielt die Zeit vom Beginn der Verbrühung bis 30 Min. danach fest.
- 2 Hautschnitte am distalen und proximalen Ende der Rückenpartie (Bezugspunkte: Schwanzansatz und Vertebra prominens), Tunnelierung und Einschieben der beiden Elektroden; Dauer: 3 - 4 Min.; nach Einstellen konstanter pO_2 -Werte liefen die beiden pO_2 -Schreiber von der 5. bis zur 30. Min. nach Verbrühung mit.
- 5 Min. nach Verbrühung Behandlung mit Wasser kurzzeitig, Wasser über 10 Min., DMSO, Etofenamat oder Ceriumnitrat - je nach Versuchsgruppe. Die Substanzen wurden auf das verbrühte Areal sowie auf die nicht verbrühte Peripherie aufgetragen.

Das bisher bekannte Wirkungsspektrum von DMSO, Etofenamat und Ceriumnitrat wird im folgenden kurz dargestellt.

DMSO (Dimethylsulfoxyd)

DMSO, das in der Medizin zunächst als Schutzstoff bei der Gefriertrocknung tierischer und menschlicher Gewebe verwendet wurde (60), ist eine sehr vielseitige Substanz. Ähnlich wie beim Cortison gibt es kaum eine Erkrankung, die nicht schon mit DMSO behandelt wurde, so daß hier nur die im Rahmen unserer Arbeit interessanten Wirkungsmöglichkeiten beschrieben werden sollen.

Untersuchungen an Mensch und Tier haben gezeigt, daß DMSO bei kutaner Applikation die Hornschicht der Haut rasch passiert (64,70). Es ist dabei im Stande, die Durchlässigkeit biologischer Membranen selektiv zu verändern und so die Einschleusung von Antibiotika, Fungiziden und anderen Substanzen zu ermöglichen (41).

Jakob und Rosenbaum wiesen nach, daß DMSO entzündungshemmende, abschwellende, analgetische und bakteriostatische Eigenschaften besitzt. Sein Einsatz bei Brandverletzten zeigt, daß es nicht nur die Schmerzen zu lindern vermag, sondern auch die Blasenbildung nach II. gradigen Verbrennungen reduzieren kann. Zur Behandlung sonnenverbrannter Haut wird es von vielen Seiten empfohlen (42,49,66).

In unserem Zusammenhang besonders interessant ist der vasodilatierende Effekt von DMSO, der wahrscheinlich auf die lokale Freisetzung von Histamin zurückzuführen ist (2,50). Ferner bietet die Substanz als Sauerstoffradikalfänger (48) die Möglichkeit, den Entzündungsprozeß einer Verbrennung positiv zu beeinflussen. Freie Sauerstoffradikale verursachen als potente Entzündungsmediatoren Zellmembranschäden und sind an der Entstehung des Verbrennungsödems beteiligt (8). Sie können jedoch mit Hilfe sog. "Scavengers" unschädlich gemacht werden, eine Tatsache, die bereits bei der

Verwendung anderer Sauerstoffradikalfänger (Superoxyddismutase, Katalase) zu einer signifikanten Verminderung des lokalen Ödems verbrannter Ratten geführt hatte (9).

Wir verwendeten DMSO als 90%ige, wässrige Lösung.

Etofenamat

Etofenamat, ein Derivat der Flufenaminsäure, wurde vor Jahren als perkutanes Therapeutikum von rheumatischen Erkrankungen konzipiert. Seine antiphlogistische und ödemhemmende Wirkung konnten Jacobi et al. (43) an verschiedenen tierexperimentellen Entzündungsmodellen nachweisen. Bemerkenswert ist die bei Versuchen an Ratten festgestellte Tatsache, daß nach lokaler Applikation von Etofenamat ein Substanztransport sowohl von der entzündeten zur nicht entzündeten Rattenpfote als auch in umgekehrter Richtung stattfindet, wobei der Gehalt im Entzündungsgebiet signifikant über dem im gesunden Pfotengewebe liegt (21).

Durch seinen Angriffspunkt im Arachidonsäuremetabolismus (27) ist Etofenamat in der Lage, den Entzündungsprozeß in der Akutphase von Verbrennungen und Verbrühungen zu beeinflussen (4). Dieser Effekt wurde bereits in der Versuchsanordnung von Sauer (68) ausgenutzt, mit dem Ergebnis, daß die auf verbrührter Rattenhaut applizierte Substanz zu einer sonographisch sichtbaren Verminderung des Verbrennungsödems führte.

Aus einer anderen tierexperimentellen Studie geht hervor, daß Etofenamat zu einer Hemmung der Prostaglandinsynthese führt und die Histaminfreisetzung aus den Mastzellen blockiert (44).

Die von uns erprobte ölige Reinsubstanz ist als Rheumon^R Gel zur äußerlichen Anwendung im Handel. In 1g Rheumon^R Gel sind 50 mg Etofenamat enthalten.

Ceriumnitrat

Die wenigen Literaturstellen, die über Ceriumnitrat zu finden waren, weisen auf die bisher relativ geringen Erfahrungen mit dem Arzneimittel hin. 1976 behandelten Monafo et al. 60 schwerstverbrannte Patienten erstmals mit Ceriumnitrat und konnten die bakteriostatische Wirksamkeit der Substanz nachweisen (62). Ergänzt durch andere Studien zeigten sich gute Erfolge gegen grampositive und gramnegative Keime, sowie gegen Pilze, während Staphylokokken resistente Stämme bildeten (26,74).

Einen zusätzlichen therapeutischen Ansatzpunkt von Ceriumnitrat sehen Kremer et al. (56) in der Tatsache, daß die Substanz im Stande ist, Verbrennungstoxine zu binden und dadurch möglicherweise die Resorption der Toxine aus der verbrannten Haut verhindert wird.

Neben der von uns erprobten wässrigen Lösung wird Ceriumnitrat in Salbenform, sowie in Kombination mit Silbersulfadiazin angewandt.

IV. ERGEBNISSE

Die pO_2 -Verläufe der untersuchten Tiere sind halbschematisch dargestellt, wobei jeweils ein pO_2 -Verlauf pro Untergruppe zusätzlich im Original zu sehen ist.

Gruppe 1a: nicht verbrüht, nicht behandelt (Kontrolltiere)

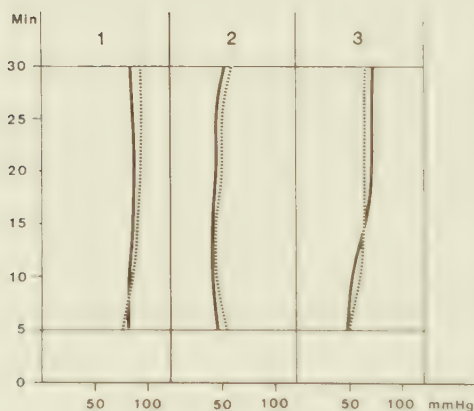


Abb. 6a: pO_2 -Kurvenverläufe nicht verbrühter, nicht behandelter Kontrolltiere nach der Reversed-position-Methode.

— = Elektrodenposition distales Rückenareal
----- = Elektrodenposition proximales Rückenareal

Die nicht verbrühten Kontrolltiere, bei denen in Narkose lediglich zwei Hautschnitte zum Einschieben der Meßköpfe gesetzt wurden, bieten das erwartet gleichmäßige Bild. Nahezu identische pO_2 -Werte am Hals und Rücken der Tiere, die über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant blieben, ergeben den eng parallelen, geraden Meßverlauf.

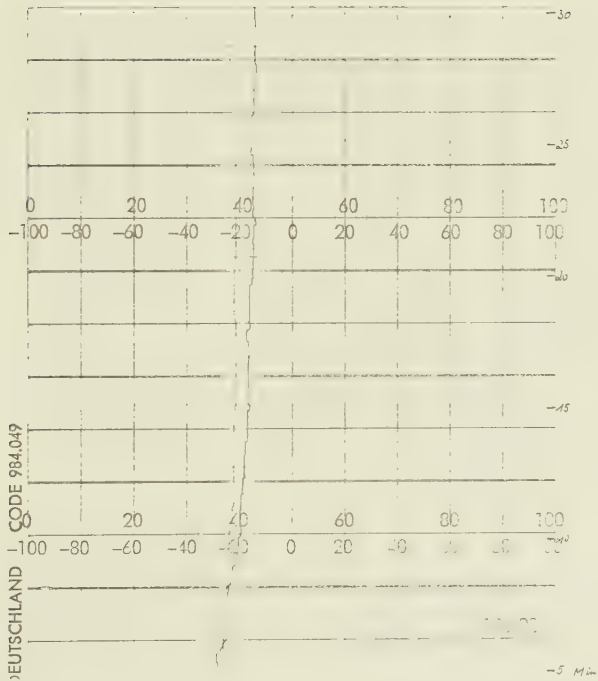


Abb.6b: pO_2 -Kurvenverlauf eines nicht verbrühten, nicht behandelten Kontrolltieres nach der Reversed-position-Methode (Originalabb.).

Rot = Elektrodenposition distales Rückenareal

Blau = Elektrodenposition proximales Rückenareal

Gruppe 1b: verbrüht, nicht behandelt (Kontrolltiere)

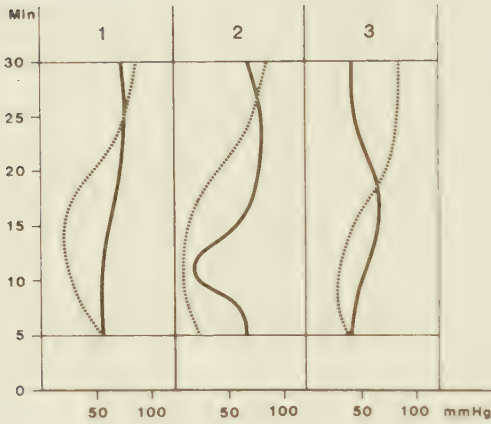


Abb. 7a: pO_2 -Kurveverläufe verbrühter, nicht behandelter Kontrolltiere.

Bei der verbrühten Kontrollgruppe erfuhr die nicht verbrannte Halspartie in den ersten 10 - 15 Min. einen Abfall des pO_2 , der sich 30 Min. nach Läsion im Vergleich zum Ausgangswert auf ein höheres Niveau einpendelte. Dagegen blieb der pO_2 im verbrühten Areal nach S-förmigem Verlauf relativ konstant (nur Tier 2 zeigt kurzfristig einen stärkeren Abfall).

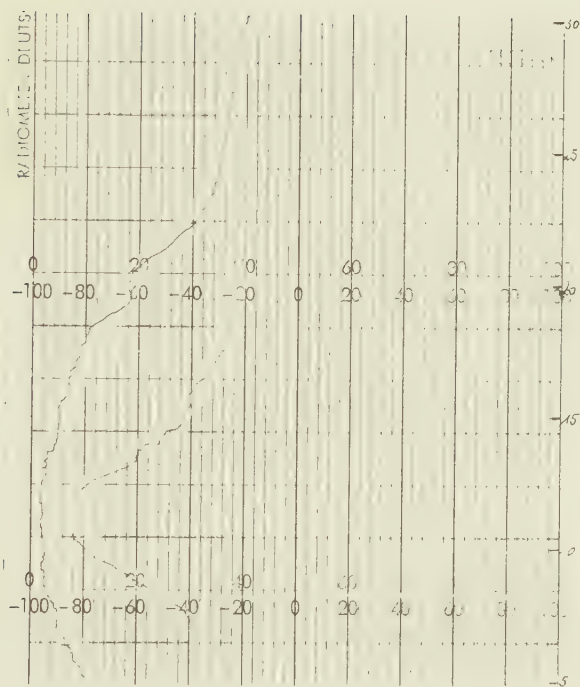


Abb. 7b: pO_2 -Kurvenverlauf eines verbrühten, nicht behandelten Kontrolltieres (Originalabb.).

Gruppe 2a: nicht verbrüht, H_2O , "Furzzeitbehandlung" nach 5 Min

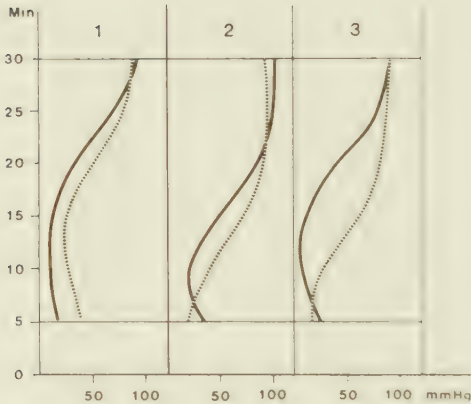


Abb. 8a: pO_2 -Kurveverläufe nicht verbrühter, einmal mit Wasser behandelter Tiere.

Nach Abfall in den ersten 10-12 Min. hat die kurzzeitige Wasserbehandlung beim nicht verbrühten Tier einen pO_2 -Anstieg zu verzeichnen, der beide Meßareale betrifft. Bei annähernd parallelem Kurvenverlauf ergeben sich im Halsbereich insgesamt etwas höhere Werte.

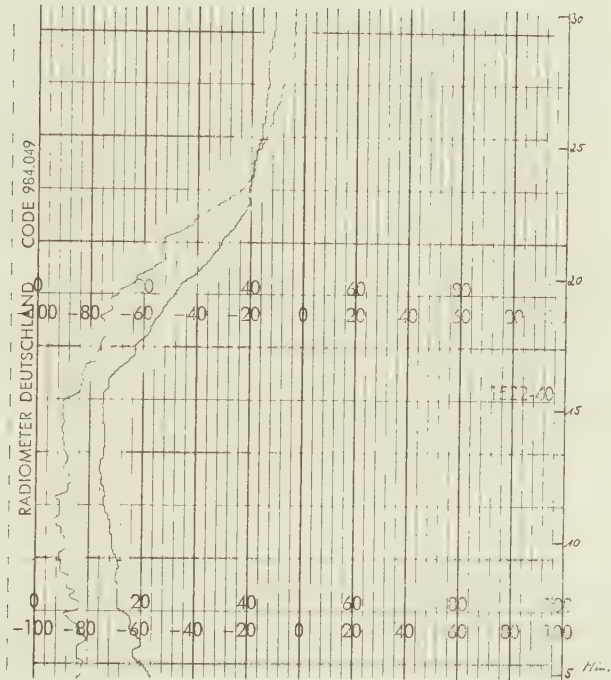


Abb. 8b: pO_2 -Kurvenverlauf eines nicht verbrühten, einmal mit Wasser behandelten Tieres (Originalabb.).

Gruppe 2b: verbrüht, H_2O , "Kurzzeitbehandlung" nach 5 Min.

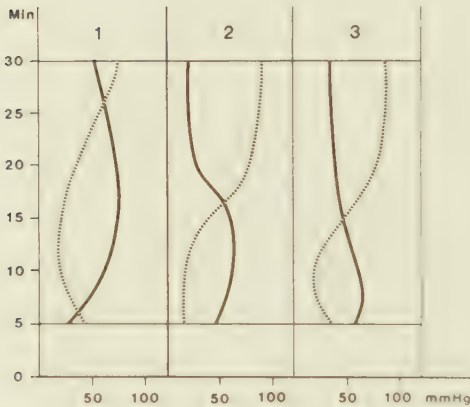


Abb. 9a: pO_2 -Kurveverläufe verbrühter, einmal mit Wasser behandelter Tiere.

Ein ähnliches Verhalten wie nach unbehandelter Verbrühung zeigen thermogeschädigte Tiere, die nur einmal mit Wasser behandelt wurden. Im Unterschied zu nicht verbrühten, einmal mit Wasser behandelten Tieren dagegen weist hier die verbrühte Zone nach anfänglichem pO_2 -Anstieg eine rückläufige Tendenz auf.

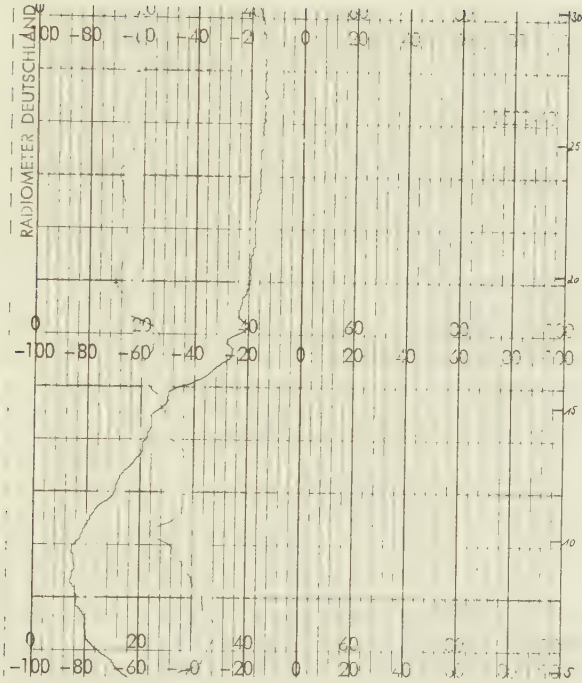


Abb. 9b: pO_2 -Kurvenverlauf eines verbrühten, einmal mit Wasser behandelten Tieres (Originalabb.).

Gruppe 3b: verbrüht, H_2O , "Langzeitbehandlung" nach 5 Min.

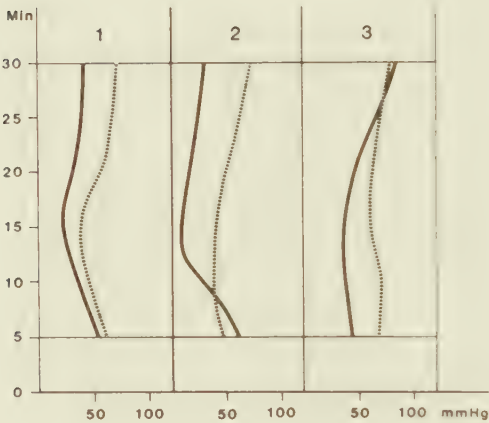


Abb. 11a: pO_2 -Kurvenverläufe verbrühter, über 10 Min. mit Wasser behandelter Tiere.

Ganz anders als die kurzzeitige Wasseranwendung muß die 10-minütige Dauerbehandlung nach Verbrühung beurteilt werden. Nach pO_2 -Abfall in den ersten Minuten zeigt diese Gruppe in Zentrum und Peripherie kontinuierlich ansteigende Tendenz mit höheren Werten im nicht verbrühten Halsbereich.

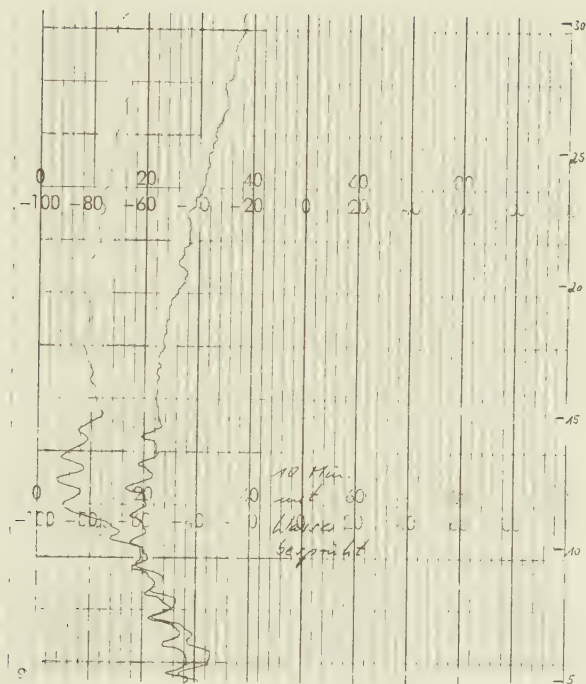


Abb. 11b: pO_2 -Kursenverlauf eines verbrühten, über 10 Min. mit Wasser behandelten Tieres (Originalabb.).

Gruppe 4a: nicht verbrüht, Ceriumnitrat nach 5 Min.

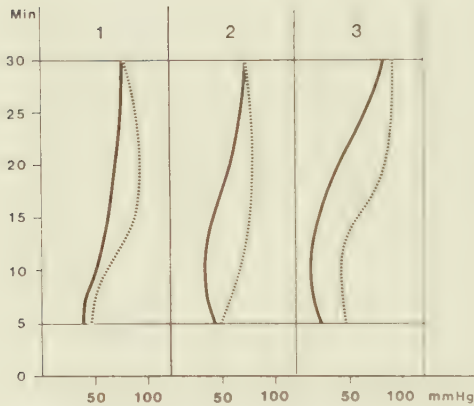


Abb. 12a: pO₂-Kurv
verläufe nicht ver
brühter, mit Cerium
nitrat behandelter
Tiere.

Die Bilder dieser gleichfalls wässrigen Substanz geben annähernd den Verlauf der beiden Gruppen nicht verbrühter, mit Wasser behandelter Tiere wieder; sie sind lediglich weniger starken Auslenkungen unterworfen. Auch hier pendelt sich im Vergleich zum Ausgangswert der pO₂ nach 30 Min. auf höhere Werte ein.

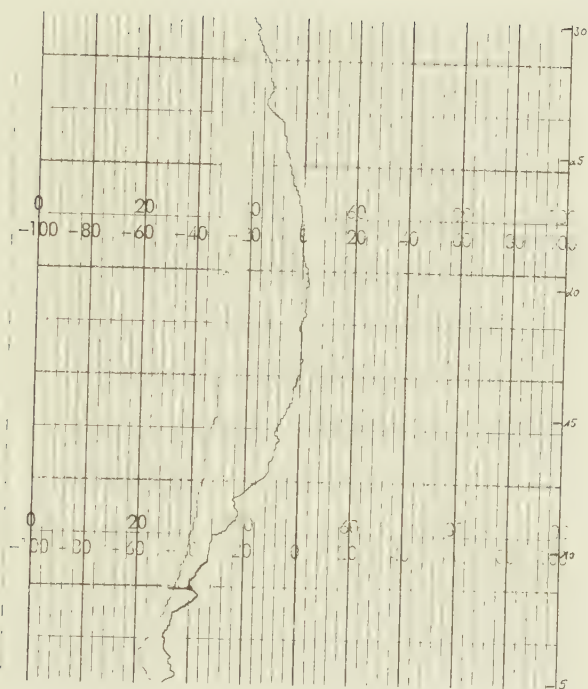


Abb. 12b: pO₂-Kurvenverlauf eines nicht verbrühten, mit Ceriumnitrat behandelten Tieres (Originalabb.).

Gruppe 4b: verbrüht, Ceriumnitrat nach 5 Min.

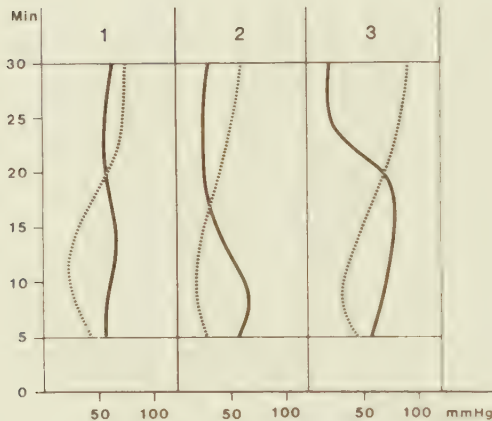


Abb. 13a: pO₂-Kurvverläufe verbrühter, mit Ceriumnitrat behandelter Tiere.

Wie die Wasser-Kurzzeittherapie bietet Ceriumnitrat ein mit der unbehandelten Verbrühung vergleichbares Bild: das Auftragen der Substanz ändert im Beobachtungszeitraum nichts am pO₂-Verhalten im Kapillargebiet thermisch verletzter Haut. Nur in der Peripherie des Geschehens sind ansteigende pO₂-Werte zu erkennen, während bei Tieren, die 10 Min. mit Wasser behandelt wurden, auch im verbrühten Areal ein frühzeitiger pO₂-Anstieg beobachtet werden kann.

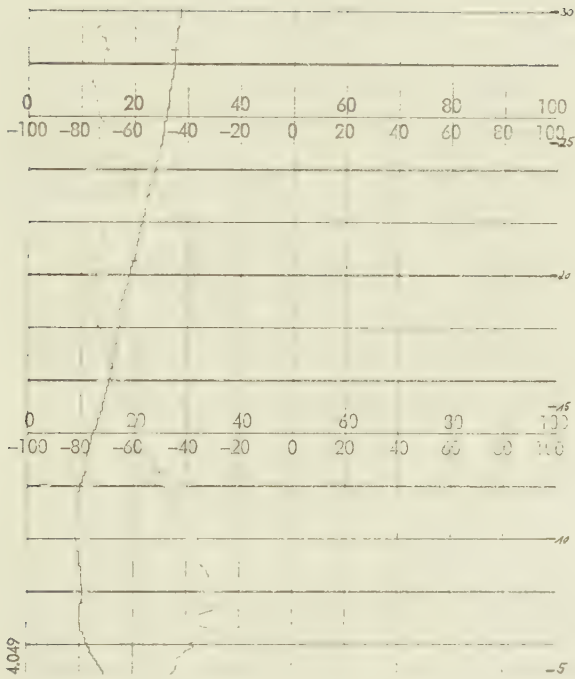


Abb. 13b: pO₂-Kurvenverlauf eines verbrühten, mit Ceriumnitrat behandelten Tieres (Originalabb.).

Gruppe 5a: nicht verbrüht, Etofenamat nach 5 Min.

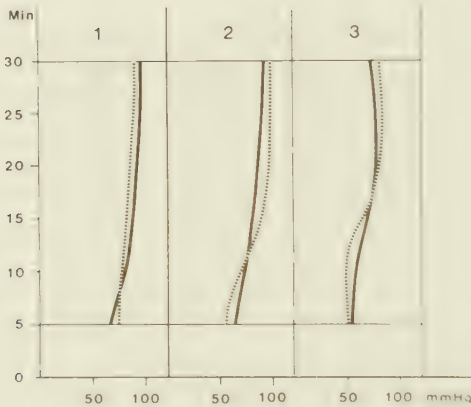


Abb. 14a: pO₂-Kurvenverläufe nicht verbrühter, mit Etofenamat behandelter Tiere.

Etofenamat auf unverbrühter Haut appliziert, führt als ölige Substanz mit Ausnahme einer leicht ansteigenden pO₂-Tendenz zum gleichen Ergebnis wie die nicht behandelte und nicht verbrühte Kontrollgruppe, die Werte sind in beiden Meßbereichen nahezu identisch.



Abb. 14b: pO_2 -Kurvenverlauf eines nicht verbrühten, mit Etopenamat behandelten Tieres (Originalabb.).

Gruppe 5b: verbrüht, Etofenamat nach 5 Min.

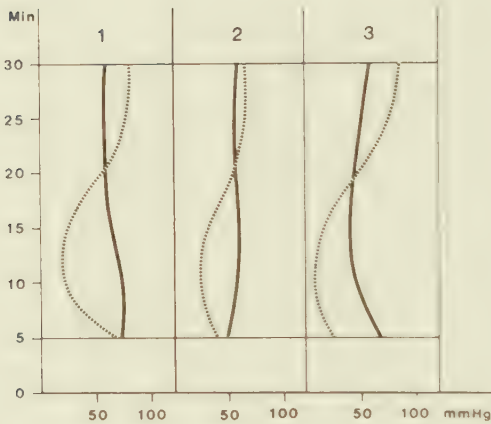


Abb. 15a: pO_2 -Kurvenverläufe verbrühter, mit Etofenamat behandelter Tiere.

Nach thermischer Läsion zeigen die mit Etofenamat behandelten Tiere das gleiche pO_2 -Verhalten, wie es für die einmal mit Wasser und die mit Ceriumnitrat behandelten Tiere beschrieben wurde: kein Unterschied zur nicht behandelten Verbrühung anhand des Kurvenverlaufes.

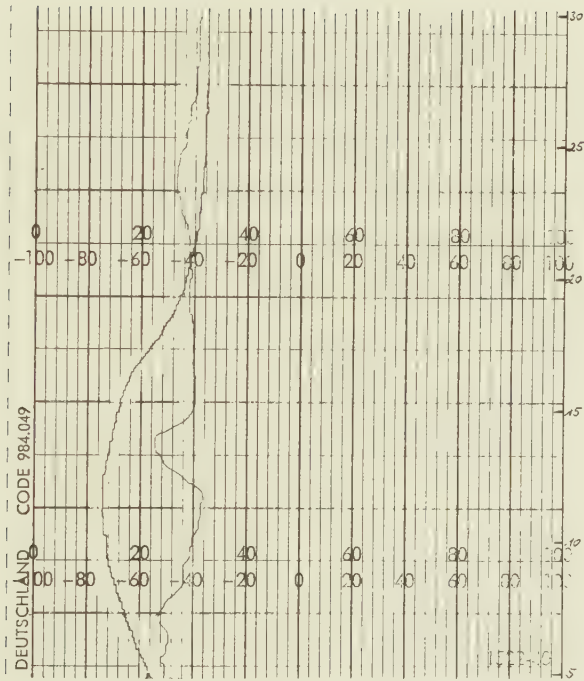


Abb. 15b: pO_2 -Kurvenverlauf eines verbrühten, mit Etovenamat behandelten Tieres (Originalabb.).

Gruppe 6a: nicht verbrüht, DMSO nach 5 Min.

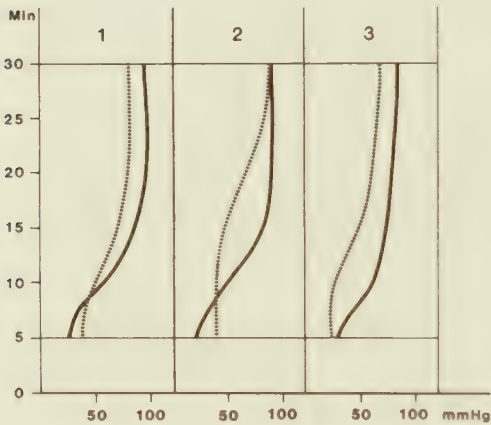


Abb. 16a: pO_2 -Kurvenverläufe nicht verbrühter, mit DMSO behandelter Tiere.

Kontinuierlich ansteigende Partialdruckwerte in beiden Meßgebieten ohne anfänglichen pO_2 -Abfall kennzeichnen den Kurvenverlauf der nicht verbrühten, mit DMSO behandelten Tiere. Dabei ist der Anstieg im distalen Rückenareal ausgeprägter als im proximalen Halsareal.



Abb. 16b: pO_2 -Kurvenverlauf eines nicht verbrühten, mit DMSO behandelten Tieres (Originalabb.).

Gruppe 6b: verbrüht, DMSO nach 5 Min.

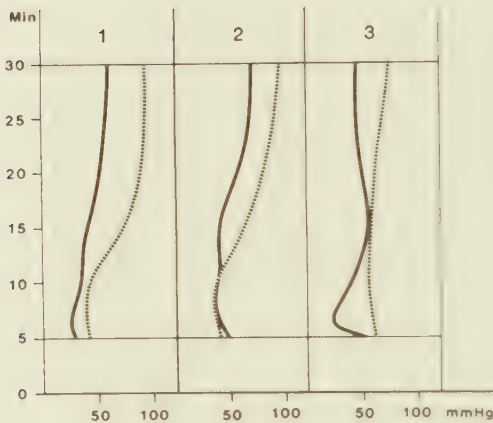


Abb. 17a: pO_2 -Kurveverläufe verbrühter, mit DMSO behandelter Tiere.

Die pO_2 -Werte von verbrühten, mit DMSO behandelten Tieren gestatten einen bildlichen Vergleich mit dem Ergebnis der über 10 Min. mit kaltem Wasser behandelten Tiere. Bei nahezu parallelem Kurvenverlauf ohne längeren pO_2 -Abfall ist eine ansteigende Tendenz sowohl im verbrühten wie im nicht verbrühten Areal zu erkennen.

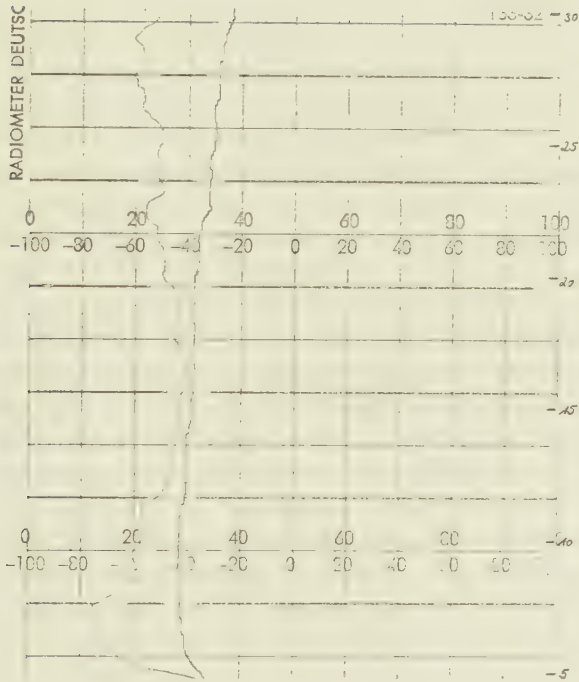


Abb. 17b: pO₂-Kurvenverlauf eines verbrühten, mit DMSO behandelten Tieres (Originalabb.).

V. Diskussion

Die Zahl der Patienten mit Verbrennungen ist selbst in unserem zivilisierten mitteleuropäischen Raum nach wie vor beträchtlich. Statistiker haben errechnet, daß sich jeder 5. Mensch einmal im Laufe seines Lebens eine Verbrennung zuziehen wird, wovon die überwiegende Zahl auf vermeidbare Unfallereignisse durch achtloses Handeln mit hitzeerzeugenden Elementen zurückzuführen ist (74). Im Kampf gegen die oft verheerenden Auswirkungen mit z.T. entstellenden Verstümmelungen muß nach heutigem Wissen das Ziel, durch geeignete Maßnahmen die Heilungschancen thermisch Verletzter zu vergrößern, auf drei Schwerpunkte verteilt werden:

1. auf Verbesserungsmöglichkeiten bei der chirurgischen Versorgung III. gradig zerstörter Hautflächen, die derzeit nach Entfernung nekrotischer Gewebeteile am 3. post-traumatischen Tag je nach Lokalbefund mit unterschiedlichen Transplantaten gedeckt werden (74),
2. auf die intensiv-medizinische Betreuung durch Optimierung der Infusionstherapie bei Patienten mit Schockzuständen, Stoffwechselentgleisungen, usw. und
3. auf die bestmögliche Lokalbehandlung, die als Erstmaßnahme am Unfallort die entscheidende Rolle für den weiteren Heilungsprozeß spielt (57).

Vom letzten Punkt besonders betroffen ist der tief dermale Verbrennungsgrad IIb, da durch das "Nachbrennen" ein Übergang in die III. gradige Verbrennung mit irreparablen Schäden möglich ist. Die Diagnose kann oft erst nach Tagen gestellt werden. Um die Regenerationsfähigkeit des hitzgeschädigten Gewebes zu erhalten, muß demnach der Verbrennungsschaden so früh wie möglich bekämpft werden.

Die Frage nach einem einheitlichen Behandlungsschema und nach dem bestmöglichen Lokaltherapeutikum bleibt jedoch offen. Sie gibt Forschungsteams in aller Welt Anlaß zu immer neuen Experimenten mit den verschiedensten Substanzen, die aber leider oft unbefriedigende Ergebnisse liefern. So zehrt die Verbrennungsmedizin bis heute vom Erfolg der mehrfach erwähnten Kaltwasseranwendung. Da jedoch über die Hälfte aller Todesfälle nach ausgedehnten Verbrennungen auf Infektionen zurückzuführen sind (74), wäre von einem künftigen Mittel der Wahl zu fordern, daß es erstens die positiven Eigenschaften des Wassers, wie Kühleffekt, Ödemhemmung und Schmerzlinderung besitzt, sowie zweitens schon frühzeitig die jeder offenen Wunde drohende Gefahr der Keimbefallung mit möglicher Sepsisfolge wirksam bekämpft.

Die Suche nach Pharmaka, von denen man annimmt, daß sie diesen Forderungen möglicherweise gerecht werden, wird anhand faßbarer Parameter, die sowohl untereinander wie auch mit der bewährten Kaltwassertherapie vergleichbar sind, erleichtert. Eine dieser Vergleichsmöglichkeiten ergibt sich, wenn man den direkten Einfluß von Medikamenten auf das mit Minderperfusion und Hypoxie einhergehende Anfangsstadium von Verbrennungen untersucht.

Mit der neu entwickelten Reversed-position-Methode, die aus der transkutanen pO_2 -Technik entstanden ist, wurde ein Schritt in diese Richtung getan. Das bisher übliche $tc\ pO_2$ -

Verfahren, vornehmlich durch die Arbeiten von Huch und Lübberts (37) für den klinischen Einsatz nutzbar gemacht und bisher v.a. in der Neonatologie, in der Anästhesie und in der Transplantationschirurgie erprobt, wurde durch Lageänderung der Elektroden so umgestaltet, daß die mit Hilfe der Mikrosphären-Technik nachgewiesenen Durchblutungsschwankungen (12) im kutanen Kapillarnetz verbrühter Rattenhaut kontinuierlich erfaßt werden können.

Aufgrund der geringen Erfahrung mit der neuen Methode muß auf eine weitreichende Interpretation der Meßdaten vorerst verzichtet werden, der bildliche Vergleich allein läßt jedoch bereits typische, für jede Prüfsubstanz charakteristische pO_2 -Muster erkennen.

Nimmt man sich die pO_2 -Kurve einer unbehandelten Verbrühung als Vorlage und vergleicht diese Kurve mit der einer behandelten Verbrühung, so kann zunächst nur eine Aussage darüber gemacht werden, ob die zur Behandlung verwendete Substanz an der Durchblutungssituation verbrühter Haut etwas ändert oder nicht. Ob das pO_2 -Verhalten nach Behandlung im Hinblick auf eine Wertung der Substanz eher positiv oder eher negativ zu interpretieren ist, läßt sich erst dann entscheiden, wenn zusätzlich das pO_2 -Muster der bewährten Kaltwasseranwendung herangezogen wird und beim Vergleich identische, ansteigende oder fallende pO_2 -Tendenzen vorgetunden werden.

So bestätigt sich z.B. beim Vergleich der einmal nur kurz mit kaltem Wasser behandelten Tiere mit der Wasser-Langzeit-Gruppe die Lehrmeinung vieler Autoren, die eine mindestens 10-minütige Wasseranwendung fordern (3,53,74). Das pO_2 -Muster der langzeitbehandelten Tiere unterscheidet sich im Gegensatz zu den einmal behandelten Tieren eindeutig vom pO_2 -Muster der nicht behandelten Verbrühung. Es zeigen sich

sowohl direkt im Zentrum wie auch in der Peripherie der Läsion insgesamt ansteigende Tendenzen. Stellt man der unbehandelten Verbrühung die pO_2 -Kurven nach Ceriumnitrat- und Etofenamatbehandlung gegenüber, so haben die beiden Substanzen nach diesen Bildern in der akuten Verbrennungsphase keinen entscheidenden Einfluß auf das Durchblutungsgeschehen. Bemerkenswert ist dagegen das pO_2 -Muster von DMSO-behandelten Tieren, das dem Verlauf der Wasser-Langzeit-Gruppe auffallend nahe kommt. Neben der bekannten Schmerzstillung scheint das Präparat durch seine vasodilatierende Wirkung die Sauerstoffversorgung der verbrannten Haut zu verbessern und dem Hitzestau entgegenzuwirken.

Wie eingangs erwähnt, wurde zur Beurteilung der erprobten Substanzen nur einer der den pathophysiologischen Ablauf des Verbrennungsvorgangs beeinflussenden Faktoren herangezogen. Die Ergebnisse der Studie sind jedoch im Zusammenhang mit anderen Störgrößen, die durch die Hitzenoxe ausgelöst werden, zu betrachten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Reversed-position-Methode eine eichfähige und reproduzierbare Möglichkeit darstellt, in Vorversuchen Medikamente zu testen, von denen angenommen wird, daß sie erfolgversprechend in den Verbrennungsmechanismus eingreifen und als Sofortmaßnahme möglicherweise besser wirken als Wasser von $20^{\circ}C$. Obwohl - bildlich gesprochen - DMSO-behandelte Tiere neben den Kaltwasser-behandelten Tieren die besten Ergebnisse liefern, soll und kann mangels ausreichender Erfahrung mit der neuen Methode und aufgrund der vergleichsweise geringen Anzahl untersuchter Tiere pro Gruppe sicherlich noch nicht die "Spreu vom Weizen" der erprobten Substanzen getrennt werden. Vielmehr war es Ziel und Aufgabe der Arbeit, anhand von Anwendungsbeispielen die Möglichkeiten der Methode für die Zukunft aufzuzeigen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Kaltwasserbehandlung ist noch heute die einzige anerkannte Sofortmaßnahme bei Verbrennungen und Verbrühungen. Um den Einfluß des kalten Wassers und anderer topischer Agentien auf den pathophysiologischen Ablauf nach thermischer Läsion zu untersuchen, wurde in Abänderung des Huch-Lübberrsschen pO_2 -Verfahrens eine Methode entwickelt, mit der anhand von pO_2 -Verläufen Durchblutungsschwankungen im kutanen Kapillarnetz verbrühter Rattenhaut erfaßt werden können. Mit unter der Haut, in "reversed position" liegenden Meßköpfen der Fa. Radiometer/Kopenhagen wurden Anwendungsbeispiele der neuen Methode gezeigt. Als Testsubstanzen, die jeweils 5 Minuten nach tief dermaler Verbrühung IIB auf die rasierte Rückenhaut von Ratten aufgetragen wurden, verwendeten wir einmal Wasser kurz, Wasser über 10 Minuten, Ceriumnitrat, Etopenamat und DMSO. Es ergaben sich für die untersuchten Substanzen in den ersten 30 Minuten nach Läsion typische pO_2 Muster, die mit dem Verlauf ebenfalls verbrühter, aber nicht behandelter Tiere, sowie mit dem Verlauf nicht verbrühter, aber behandelter Tiere verglichen wurden.

Ergebnisse: Die einmal kurz mit Wasser behandelten Tiere, die Ceriumnitrat-Gruppe und die Etopenamat-Gruppe zeigten pO_2 -Verläufe, wie sie nach nicht behandelter Verbrühung zu beobachten waren. Es ist also anzunehmen, daß hier die Sauerstoffversorgung im Beobachtungszeitraum nicht verbessert werden kann. Dagegen ließen die pO_2 -Werte von DMSO-behandelten Tieren nach wenigen Minuten ebenso ansteigende Tendenzen erkennen wie die Werte nach 10-minütiger Wasserbehandlung.

Es bleibt jedoch festzustellen, daß die Ergebnisse der Studie mangels ausreichender Erfahrung mit der neuen Methode ausgewertet, aber nur tendenziell interpretiert werden können. Das Verfahren bietet aber grundsätzlich die Möglichkeit, in Vorversuchen an Ratten den Einfluß von Medikamenten auf die Durchblutung nach thermischer Läsion zu überprüfen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abdulla, W., Frey, R.:
ABC der Verbrennungsbehandlung.
Mainz, 1977
- 2 Adamson, J.E., Horton, C.E., Crawford, H.H., Ayers, W.T.:
The effects of dimethyl sulfoxide on the experimental
pedicle flap: A preliminary report.
Plast. Reconstruc. Surg. 37: 105 (1966)
- 3 Ahnefeld, F.W., Dölp, R.:
Therapie der Verbrennungskrankheiten.
Deutsches Ärzteblatt 45: 2941 (1972)
- 4 Alexander, F., Mathieson M., Teoh, K.H.T., et al.:
Arachidonic acid metabolites mediate early burn edema.
J. Trauma 8: 709 (1984)
- 5 Allgöwer, M.:
Thermische und elektrische Verbrennungen.
Klin. Chir. f. d. Praxis Bd I: 155
Thieme, Stuttgart
- 6 Allgöwer, M., Siegrist, J. u. Mitarb.:
Verbrennungen.
Springer, Berlin 1957
- 7 Arturson, G.:
The infliction and healing of large standard burn in rats.
Acta path. microbiol. scand. 61, 353 (1964)
- 8 Arturson, G.:
Auswirkungen des thermischen Traumas auf die Gefäß-
permeabilität.
In: Ahnefeld, F.W., Bergmann, H., Burri, C., et al.
(Hrsg.). Die Verbrennungskrankheit. 1. Aufl., S. 16
Springer, Berlin 1982
- 9 Arturson, G., Björk, J.:
New pathophysiologic mechanism explaining post burn
edema.
(To be published in 1981)

- 10 Bailey, B.N., et al.:
Standardization of experimental burns in the
laboratory rat.
Tex. Rep. Biol. Med. 20, 9 (1962)
- 11 Barnes, J.M.
Brit. med. J. 1: 408 (1943)
- 12 Bau, P.:
Die Erfassung von Zustandsänderungen der Durch-
blutung verbrühter Rattenhaut unter Verwendung
radioaktiv markierter Microsphaeren.
Med. Diss., München 1986 (in Vorb.)
- 13 Bauer, J.A.:
Thermographie und transkutane pO_2 -Messung der hitze-
geschädigten Rattenhaut nach lokäler DMSO-Anwendung.
In: Jacob, S.W., Herschler, R.J., Schmellenkamp, H.
(Hrsg.). DMSO: Die Anwendung in der Medizin.
Springer, Berlin 1985
- 14 Bauer, J.A., Scheuber, H., Schiller, K.:
Die Anwendung der 10 MHz Ultraschallsonographie
zur Bestimmung der Tiefe von Verbrennungswunden.
Unfallchirurg 86 (1986)
- 15 Baumberger, J.P., Goodfriend, E.R.:
Determination of arterial oxygen tension in man by
equilibration through intact skin.
Fed. Proc. 10: 10 (1951)
- 16 Bürkle de la Camp, H.
Hefte Unfallheilk. 71: 20 (1962)
- 17 Clark, L.C., Wolf, R., Granger, D., Taylor, Z.:
Continuous recording of blood oxygen tensions by
polarography.
J. appl. Physiol. 6: 189 (1953)
- 18 Copeland, W.P.
Med. Rec. 31: 518 (1887)
- 19 Courtice, F.C.
J. of Physiol. 104: 321 (1946)
- 20 Del Beccaro, E.J., Robson, M.C., Heggors, J.P.,
Swaminathan, R.:
The use of specific thromboxane inhibitors to preserve
the dermal microcirculation after burning.
Surgery 87/2: 137 (1980)

- 21 Dell, H.-D., Jacobi, H., Wäsche, B.:
Zur Biochemie von Etofenamat.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 27 (I), 1316 (1977)
- 22 Eberhardt, P., Hammacher, K., Mindt, W.:
Methode zur kutanen Messung des Sauerstoffpartial-
druckes.
Biomed. Technik 6: 216 (1973)
- 23 Eberhardt, P., Mindt, W.:
Reliability of cutaneous oxygen measurement by skin
sensors with large-size cathodes.
Acta anaesth. scand. 68: 20 (1978)
- 24 Evans, N.T.S., Naylor, P.F.D.:
The systemic oxygen supply to the surface of human
skin.
Resp. Phys. 3: 21 (1967)
- 25 Evans, N.T.S., Naylor, P.F.D.:
The oxygen tension gradient across human epidermis.
Resp. Phys. 3: 38 (1967)
- 26 Fox, C.L., Monafu, W.W., Ayvazian, V.H., et al.:
Topical chemotherapy for burns using cerium salts
and silver sulfadiazine.
Surg. Gynecol. Obstet. 144/5: 668 (1977)
- 27 Fruchtmann, R., Krupka U., Pelster, B.:
Hemmung des Lipoxxygenase- und Cyclooxygenaseweges
im Arachidonsäuremetabolismus durch Etofenamat.
Akt. Rheumatolog. 9: 165 (1984)
- 28 Gerlach:
Über das Hautathmen.
Arch. f. Anat., Physiol., Wiss. Med. 431 (1851)
- 29 Gleichmann, U., Lübbers, D.W.:
Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und
Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter besonderer
Berücksichtigung der Messung im Blut.
Pfügers Arch. ges. Physiol. 271: 431 (1960)
- 30 Green, J.R.
Amer. J. Surg. 79: 733 (1950)
- 31 Griffith, F.
Med. News 79: 283 (1901)
- 32 Hartenbach, W., Ahnefeld, F.W.:
Verbrennungs-Fibel.
Thieme, Stuttgart 1967

- 33 Hempelmann, G., Hartmann, W., Fabel, H.:
Fortlaufende Messungen des arteriellen Sauerstoffdruckes. Anwendungsmöglichkeiten und Beispiele aus der Anaesthesie.
Anaesthesiologie u. Wiederbel. 80: 68 (1974)
- 34 Hermans, R.P.:
Außerklinische Erstversorgung von Verbrennungspatienten.
In: Ahnefeld, F.W., Bergmann, H., Burri, C. et al. (Hrsg.).
Die Verbrennungskrankheit. 1. Aufl., S. 115
Springer, Berlin 1982
- 35 Hettich, R.:
Die Lokalbehandlung des Verbrennungspatienten im Rahmen der klinischen Erstversorgung.
In: Ahnefeld, F.W., Bergmann, H., Burri, C. et al. (Hrsg.).
Die Verbrennungskrankheit. 1. Aufl., S.125
Springer, Berlin 1982
- 36 Huch, A., Huch, R., Arner, B., Rooth, G.:
Continuous transcutaneous oxygen tension measured with a heated electrode.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 31: 269 (1973)
- 37 Huch, A., Huch, R., Lübbers, D.W.:
Quantitative polarographische Sauerstoffdruckmessung auf der Kopfhaut des Neugeborenen.
Arch. Gynäk. 207: 443 (1969)
- 38 Huch, A., Huch, R., Schneider, H., Peabody, J.:
Experience with transcutaneous pO_2 (tc pO_2) monitoring of mother, fetus and newborn.
J. Perinat. Med. 8: 51 (1980)
- 39 Huch, R., Huch, A.:
Transcutane Überwachung des arteriellen PO_2 in der Anaesthesie. Einsatzfähigkeit der Methode am Beispiel von Kurzsnarkosen.
Anaesthesist 23: 181 (1974)
- 40 Huch, R., Huch, A., Lübbers, D.W.:
Transcutaneous measurement of blood pO_2 (tc pO_2) - Method and application in perinatal medicine.
J. Perinat. Med. 1: 183 (1973)
- 41 Jacob, St.W., Bischel, M., Herrschler, R.J.:
Dimethyl sulfoxide (DMSO): A new concept in pharmacotherapy.
Current Therap. Res. 6: 134 (1964)
- 42 Jacob, St.W., Bischel, M., Herrschler, R.J.:
Dimethyl sulfoxide effects on the permeability of biologic membranes (Preliminary Report).
Current Therap. Res. 6: 193 (1964)

- 43 Jacobi, H., Breier, P., Dell, H.-D., Lorenz, D.:
Pharmakologie und Toxikologie von Etofenamat. 1. Mitteilg.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 27 (I): 1326 (1977)
- 44 Jacobi, H., Breier, P., Dell, H.-D.:
Pharmakologie und Toxikologie von Etofenamat. 3. Mitteilg.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 27 (I): 1340 (1977)
- 45 Katsamouris, A., Brewster, D.C., Megerman J. et al.:
Transcutaneous oxygen tension in selection of amputation
level.
Amer. J. Surg. 147: 510 (1984)
- 46 Keller, H.P., Klaue, P.:
Die transkutane PO_2 Messung zur objektiven Verlaufs-
kontrolle von gestielten Hautlappen.
Med. Welt 31: 556 (1980)
- 47 Keller, H.P., Klaue, P., Lübbers, D.W.:
Transcutaneous PO_2 -measurement for evaluating the oxygen
supply of skin allo- and autografts.
Eur. surg. Res. 10: 272 (1978)
- 48 Kharasch, N., Thyagarajan, B.S.:
Structural basis for biological activities of
dimethyl sulfoxide.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 411: 391: (1983)
- 49 Kligman, A.M.:
Topical pharmacology and toxicology of dimethyl
sulfoxide. Part I.
J. Amer. med. Ass. 193: 796 (1965)
- 50 Kligman, A.M.:
Topical pharmacology and toxicology of dimethyl
sulfoxide. Part II.
J. Amer. med. Ass. 193: 923 (1965)
- 51 Knotte, G., Bohmert, H.:
Zur Bestimmung der Überlebensfähigkeit Nekrose-gefähr-
deter Hautareale mittels transkutaner polarographischer
Sauerstoffdruck-Messung.
Fortschr. Med. 95: 640 (1977)
- 52 Koch, S.L.
Quart. Bull. Northwest. Univ. Med. School 16: 191 (1942)
- 53 Köhnlein, H.E.:
Experimentelle Grundlagen der lokalen Verbrennungs-
behandlung. Teil I.
Mschr. Unfallheilk. 74: 464 (1971)

- 54 Koslowski, L.:
Geschichte der Behandlung der Verbrennungen.
In: Ahnefeld, F.W., Bergmann, H., Burri, C. et al. (Hrsg.).
Die Verbrennungskrankheit. 1. Aufl., S. 1
Springer, Berlin 1982
- 55 Koslowski, L., Krause, F.:
Kälte und Wärme.
In: Siegenthaler, W. (Hrsg.). Klinische Pathophysiologie.
3. Aufl., S. 1108
Thieme, Stuttgart 1976
- 56 Kremer, B.; Schölmerich, J., Schmidt, K.H., Allgöwer, M.,
Schoenenberger, G.A.:
Der Einfluß toxischer Faktoren im Ablauf eines
Verbrennungsschadens.
In: Ahnefeld, F.W., Bergmann, H., Burri, C. et al. (Hrsg.).
Die Verbrennungskrankheit. 1. Aufl., S. 30
Springer, Berlin 1982
- 57 Kühne, H.-H., Kaiser, N.:
Probleme der örtlichen Verbrennungsbehandlung.
chir. praxis 14: 369 (1970)
- 58 Kuschinsky, G.:
Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung. 3 Aufl.
Thieme, Stuttgart 1964
- 59 Livingston, J.H., Groggins, R.C.:
Clinical curio: hypothermia caused by treatment of a scald.
Brit. Med. Journal 288: 771 (1974)
- 60 Lovelock, J.E., Bishop, M.W.H.:
Prevention of freezing damage to living cells by
dimethyl sulfoxide.
Nature 183: 1394 (1959)
- 61 Mehrkens, H.H.:
Hämodynamische und Rheologische Veränderungen in der
frühen Verbrennungsphase.
In: Ahnefeld, F.W., Bergmann, H., Burri, C. et al. (Hrsg.).
Die Verbrennungskrankheit. 1. Aufl., S. 53
Springer, Berlin 1982
- 62 Monafó, W.W., Tandon, S.N., Ayvazian, V.H. et al.:
Cerium nitrate: A new topical antiseptic for extensive
burns.
Surgery 80: 465 (1976)
- 63 Ofeigsson, O.J.:
Observations and experiments on the immediate cold-
water treatment for burns and scalds.
Brit. J. Plast. Surg. 12: 104 (1959)

- 64 Perlman, F., Wolfe, H.F.:
Dimethylsulfoxide as a penetrant carrier of allergens
through intact human skin.
J. Allergy 38: 299 (1966)
- 65 Rooth, G., Sjöstedt, S., Caligaris, F.:
Bloodless determination of arterial oxygen tension by
polarography.
Science Tools 4: 37 (1967)
- 66 Rosenbaum, E.E., Jacob, St.W.:
II. Dimethyl sulfoxide in rheumatoid arthritis,
degenerative arthritis and gouty arthritis.
Northwest Med. 63: 227 (1964)
- 67 Rossiter, R.J., Peters, R.A.
Lancet 1: 9 (1944)
- 68 Sauer, Th.:
Zum Effekt von Etofenamat nach Verbrühungen an Ratten,
eine experimentelle Ultraschall-Doppler-Untersuchung.
Med. Diss. München 1985, genehmigte Vorabveröffentl.
- 69 Sneve, H.:
The tratment of burns and skin grafting.
J. Amer. med. Ass. 45: 1 (1905)
- 70 Sulzberger, M.B., Cortese, T.A. jr., Fishman, L. et al:
Some effects of DMSO on human skin in vivo.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 141: 437 (1967)
- 71 Wallace, A.B.:
Treatment of burns. A return to basic principles.
Brit. J. Plast. Surg. 2: 232 (1949)
- 72 Wallace, A.B.
Lancet 1: 501 (1951)
- 73 Wolf, K., Posel, P., Bauer, J.A.:
Histologische Veränderungen thermisch geschädigter
Rattenhaut. Ein Vergleich verschiedener Behandlungs-
methoden.
Poster anlässlich der 79. Versammlung der Anatomischen
Gesellschaft in Bochum, 26.-29.3.1984.
- 74 Zellweger, G.:
Die Behandlung der Verbrennungen.
Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 1985

DANKSAGUNG

Herrn PD Dr. Eitel danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. Bauer möchte ich besonders herzlich danken für die vielen Ratschläge und Anregungen, die er mir bei den Versuchsdurchführungen und im theoretischen Aufbau der Arbeit zukommen ließ.

Herrn Dr. Scheuber danke ich für die großzügige Bereitstellung sämtlicher technischer und personeller Einrichtungen seines Tierlabors.

Außerdem gilt mein Dank Frau Hübsch, Frau Joel und Frau Haberstolz, die mir bei der technischen Produktion hilfreich zur Seite standen.

LEBENS LAUF

Am 08.03.1955 wurde ich, Hasso Hannes Wilhelm Hübsch, als Sohn des Arztes Dr. med. Heinz Hübsch und seiner Ehefrau Ursula, geb. Küpper, in München geboren. Nach vier Volksschulklassen in München und dem Besuch des Gymnasiums in München und Ising legte ich 1974 am neusprachlichen Gymnasium des Landschulheims Schloß Ising am Chiemsee das Abitur ab.

Während meiner Wartezeit auf das Medizinstudium begann ich 1975 eine zweijährige Lehre bei der Deutschen Bank in München, die ich 1977 mit der IHK-Prüfung zum Bankkaufmann abschloß.

Seit dem Wintersemester 1978/79 studierte ich an der Ruhr-Universität Bochum und ab dem 3. Semester an der Technischen Universität München Humanmedizin. Dort bestand ich im Oktober 1985 die Ärztliche Prüfung.

